

Vol. LXIII. Fascicule 4.

NOVEMBRE 1955

ARCHIVES INTERNATIONALES
DE
PHYSIOLOGIE
ET DE
BIOCHIMIE

Continuation des
ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHYSIOLOGIE
fondées en 1904 par LÉON FREDERICQ et PAUL HEGER

PUBLIÉES PAR

HENRI FREDERICQ

Z. M. BACQ

et

M. FLORKIN

ACTION DE LA CYSTÉAMINE ET DE LA CYSTAMINE
SUR UN GANGLION SYMPATHIQUE

PAR

M. GOFFART et W. D. M. PATON

*(Institut Léon Fredericq, Physiologie, Liège et Department of Pharmacology
Royal College of Surgeons, London).*

(9 figures)

ABONNEMENTS :

IMPRIMERIE H. VAILLANT-CARMANNE, S. A., ÉDITEURS

4, PLACE SAINT-MICHEL, LIÈGE (BELGIQUE)

Titre abrégé pour les citations : *Arch. internat. Physiol. Bioch.*, 1955, LXIII.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Les ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHYSIOLOGIE ET DE BIOCHIMIE publient, en français ou en anglais, des travaux originaux de caractère expérimental, à l'exclusion de toutes « Revues générales », « Berichte », « Ergebnisse », « Analyses » ou « Referats ».

Titre et rédaction. — Les Auteurs choisiront un titre qui donne une idée précise du contenu de leur travail et condenseront leur rédaction de manière à ne dépasser qu'exceptionnellement l'étendue d'une feuille d'impression (16 pages).

Manuscrits dactylographiés. — Nous invitons les Auteurs à fournir des manuscrits *dactylographiés* sous forme *ne varietur*, et dont la rédaction soit *entièrement terminée* (afin d'éviter sur les épreuves les remaniements et les corrections, très onéreux et qui sont à la charge des Auteurs).

Résumé. — Chaque article sera suivi d'un court *résumé*, objectif, pouvant être utilisé directement comme « *Analyse* » ou « *Referat* » par les organisations bibliographiques.

Citations. — Les citations seront réunies à la fin de l'article sous la rubrique « Bibliographie » (Pour les mémoires en langue anglaise, le titre sera « References »). Elles seront classées par ordre alphabétique des noms d'Auteurs.

Chaque citation comprendra :

1^o Nom et prénom (ou initiales) de l'Auteur en petites capitales (souligner deux fois dans le manuscrit); 2^o titre complet en caractères ordinaires; 3^o *titre abrégé du recueil en italique* (souligner une fois dans le manuscrit); 4^o année; 5^o tome, en chiffres arabes, caractères gras (souligner d'un trait ondulé); 6^o première et dernière pages du mémoire en chiffres arabes.

Les indications *Vol.*, *T.*, *Bd.*, *pag.* sont supprimées.

Exemple : ZWAARDEMAKER, H. — Sur une phase réfractaire du réflexe de déglutition. *Arch. internat. Physiol.*, 1904, 1, 1-16.

Dans le texte, le nom de l'Auteur (souligner deux fois) et l'année de publication (entre parenthèses) suffisent à renvoyer à la Bibliographie. Si plusieurs travaux du même Auteur, publiés la même année, sont cités, l'indication chronologique est donnée par les lettres *a*, *b*, *c* (en italique, souligner une fois), placées après l'indication de l'année.

Exemples :

BREMER, F. (1947, *a*).

BREMER, F. (1947, *b*).

Figures. — Leur *nombre* doit être limité au minimum strictement indispensable à l'intelligence du texte.

Les *dessins* seront exécutés à l'encre de Chine sur carton bristol blanc, et uniquement en traits, hachures et points, sans « gris » ni « dégradés ».

Les *graphiques originaux* doivent être tracés en lignes bien blanches sur fond uniformément noir.

Pour les *courbes sur papier quadrillé*, employer du papier millimétré *noir* ou *rouge* si le quadrillé doit apparaître sur la figure définitive; du papier millimétré *bleu* si le quadrillé doit disparaître.

Ce n'est qu'à titre exceptionnel que les « Archives » peuvent accepter de publier des *photographies* ou des tracés destinés à être reproduits en similitravure sur cuivre; dans ce cas une entente préalable avec la Direction est nécessaire.

Les *dimensions* de toutes les figures seront réduites au minimum. La dimension des clichés sera telle que toutes les figures puissent être intercalées dans le texte.

Il est d'ailleurs conseillé de fournir des figures originales très grandes, destinées à être réduites aux $\frac{2}{3}$, à $\frac{1}{2}$, au $\frac{1}{4}$, etc. (la réduction ainsi indiquée porte sur les dimensions linéaires). Tenir compte de la réduction prévue dans les dimensions à donner aux chiffres, lettres et signes conventionnels incorporés dans les dessins et graphiques.

Prière de réduire dans la même proportion toutes les figures d'un même mémoire.

Les *légendes* des figures doivent être fournies dactylographiées, sur feuillets séparés, et non incorporées dans le manuscrit.

Tableaux. — Leur nombre et leurs dimensions seront réduits au minimum indispensable. Ne pas publier deux fois les mêmes données numériques, une fois sous forme de tableaux, une autre fois sous forme de courbes.

Reçu, le 6 octobre 1955.

ACTION DE LA CYSTÉAMINE ET DE LA CYSTAMINE SUR UN GANGLION SYMPATHIQUE

PAR

M. GOFFART et W. D. M. PATON

(Institut Léon Fredericq, Physiologie, Liège et Department of Pharmacology
Royal College of Surgeons, London).

(9 figures)

Introduction

La cystéamine ($\text{SH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) et la cystamine ($\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$)² (3) sont des « amines biogènes », qui ont été synthétisées dès 1889 par GABRIEL (25). L'étude des propriétés pharmacodynamiques de la cystamine n'a été entreprise qu'en 1937. ROBBERS (55) souligna par une série d'expériences remarquables, la similitude entre l'hypotension artérielle produite par la cystamine et celle que provoque l'histamine. Quinze ans plus tard, LECOMTE démontrait que la cystamine est un libérateur d'histamine (40). L'intérêt suscité par la molécule de cystéamine prit des proportions considérables quand : 1) BACQ et ses collaborateurs (4) eurent mis en évidence que la cystéamine est efficace comme agent protecteur contre le rayonnement X et dans la thérapeutique de la maladie des rayons ; 2) quand NOVELLI (46) démontra que la cystéamine fait partie de la structure du coenzyme A et exerce donc une fonction physiologique importante (CHAIN, 11 ; NOVELLI, 47).

Sur le Chat anesthésié, BACQ et ses collaborateurs n'ont pas observé de changements notables de la respiration, ni de la pression sanguine, lors de l'injection intraveineuse de 5 à 20 mg./kg. de cystéamine (5). Une dose de 50 mg./kg. provoque de l'hypotension chez le Lapin anesthésié (60). Le Lapin non anesthésié supporte 75 mg./kg. I.V. (24). Chez le Chat, non avons remarqué des variations tensionnelles et un arrêt respiratoire après injection intraveineuse de 100 mg./kg. de cystéamine. Cet arrêt respiratoire est d'origine centrale car, à cette dose, la cystéamine n'affecte pas la transmission neuro-musculaire (GOFFART et DELLA BELLA, 29). Nous avons

noté en outre, dans ces conditions, une contraction de la membrane nictitante avec disparition des effets de la stimulation du tronc sympathique préganglionnaire (fig. 1, dans GOFFART et DELLA BELLA, 29). Une action synaptolytique de la cystéamine sur les ganglions du nerf vague de la Tortue ayant déjà été mise en évidence par DELLA BELLA et BACQ (18), nous avons voulu étudier le mécanisme de l'effet ganglioplégique de la cystéamine.

Techniques

Des Chats sont anesthésiés au dial (0.8 ml./kg. I.P.) ou au chloralose (0.08 g./kg. I.V.). La pression artérielle est enregistrée à la fémorale. La veine fémorale de l'autre patte est préparée pour les injections intraveineuses. Le tronc vago-sympathique est lié à la base du cou ; le vague est sectionné et le sympathique préganglionnaire est excité au moyen d'électrodes au kaolin de LAPICQUE, ou, sous paraffine liquide, par des électrodes de platine. Les chocs électriques maximaux de 1 à 3 V et d'une durée de 0.5 à 1 msec., sont dérivés, à la fréquence de 0,5 à 10/sec. d'un stimulateur électronique à ondes rectangulaires (COPELAND, 14). Les contractions d'une, ou des deux membranes nictitantes sont enregistrées sur le papier enduit de noir de fumée, au moyen d'un levier isotonique à inscription frontale, avec une amplification de dix fois, sous une tension initiale de 10 g. (HAMPEL, 32).

Pour les injections intra-artérielles dans le ganglion cervical supérieur, toutes les branches de la carotide sont liées, sauf l'artère occipitale et celles qui desservent le ganglion (CHUNGCHAROEN et coll., 13) et une aiguille à bout mousse est fixée dans le bout central de la carotide externe (ECCLES, 21). Les substances à injecter par cette voie sont diluées dans du liquide physiologique chaud, et le volume porté à 0.25 ml.

La perfusion du ganglion cervical supérieur (KIBJAKOW, 36) est réalisée suivant la technique de FELDBERG et GADDUM (22), FELDBERG et VARTIAINEN (23) et MACINTOSH (cfr. PERRY, 53). Le dosage de l'acétylcholine libérée par la stimulation préganglionnaire est effectué sur la pression sanguine du Chat éviscéré, sensibilisé à l'A. Ch. par une injection intraveineuse de 25 à 50 μ g./kg. de prostigmine I.V. (MACINTOSH et PERRY, 42). Une nouvelle méthode de dosage biologique de l'A. Ch. a été mise au point par l'un d'entre

nous (W. D. M. P.). Un segment de 20 à 30 mm. d'iléon de cobaye est suspendu dans un bain de 10 ml. contenant du liquide de Krebs où barbote un mélange de 95 % O² — 5 % CO₂. Ses contractions isotoniques sont enregistrées sur du papier enfumé. La préparation est sensibilisée à l'A. Ch. par adjonction au liquide de Krebs de 5 µg. de prostigmine par litre. On se sert d'un fragment conservé 24 heures en glacière à 4° C., après lavage de la lumière intestinale, pour diminuer l'activité spontanée de l'intestin. Dans le même but, on ajoute au Krebs prostigminé 15 mg. de morphine par litre. L'acétylcholine étant libérée, par la stimulation préganglionnaire du ganglion cervical supérieur dans un liquide de perfusion éseriné ou prostigminé 1 ou 2.10⁻⁶, cette quantité d'A. Ch. doit être estimée en comparant les contractions de l'iléon de cobaye qu'elle provoque, avec celles que produisent des quantités connues d'A. Ch. diluées dans le même liquide de perfusion contenant la même concentration d'anticholinestérasiques. La préparation permet le dosage de 1 à 5 mµg. d'acétylcholine.

Nous utilisons les produits suivants : « BECAPTAN » LABAZ, 1573 L., (solution de cystéamine-base à 10 % en ampoules scellées sous azote, à laquelle on a ajouté la quantité d'HCl nécessaire pour ramener le pH à la neutralité) ; bi-chlorhydrate de cystamine, 1591. L., LABAZ ; chlorhydrate de monoéthylamine LABAZ ; bromure de tétraméthylammonium EASTMAN ; bromure de tétraéthylammonium DELALANDE ; bromure d'hexaméthonium, « BISTRUM » SQUIBB ; chlorure de *d*-tubocurarine BIDDLE et SAWYER ; « FLAXEDIL » SPECIA ; sulfate d'atropine MERCK ; salicylate d'ésérine BURROUGHS et WELLCOME ; prostigmine ROCHE ; adrénaline. HCl B. D. H., acétylcholine HCl LABAZ ⁽¹⁾.

Résultats

ACTION SYNAPTOLYTIQUE DE LA CYSTÉAMINE

L'injection intra-artérielle proche de 100 à 250 µg. de cystéamine dans le ganglion cervical supérieur du Chat, pendant la stimulation du sympathique préganglionnaire, provoque un relâchement de la membrane nictitante. A ces doses, la décontraction de la membrane

⁽¹⁾ Nous remercions les firmes DELALANDE, LABAZ, SPECIA et SQUIBB, qui ont mis gracieusement leurs produits à notre disposition.

est rarement complète et sa durée est brève. La sensibilité des diverses préparations à la cystéamine est très variable (fig. 1, 2, 3). Si au moment du relâchement de la membrane nictitante, on injecte par voie intra-artérielle 50 μ g. de *d*-tubocurarine, de tétraéthylammonium, d'héxaméthonium, ou, par voie veineuse, 0.75 mg./kg. de tétraéthylammonium ou d'hexaméthonium, les effets de ces ganglioplégiques s'additionnent à ceux de la cystéamine (fig. 1, dans GOFFART, 27). Quand le ganglion a déjà subi quelques minutes auparavant l'action de petites doses de cystéamine, une injection de 0.5 à 5 mg. de la même substance provoque un relâchement complet de la membrane qui peut durer jusqu'à 20 min. (fig. 1).

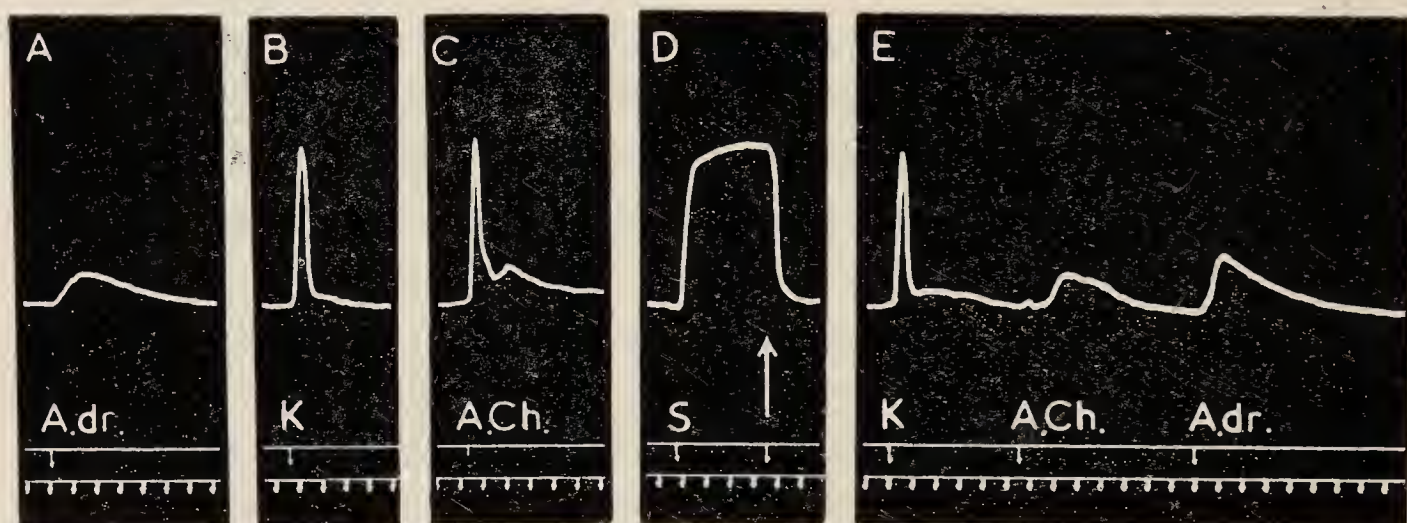


FIG. 1. — Chat, 2.3 kg. chloralosé. Contractions isotoniques de la membrane nictitante. Temps en 30 sec. A : 25 μ g. adrénaline I.V. B : 15 h. 09 injection intra-artérielle proche dans le ganglion cervical supérieur de 1 mg. KCl. C : 15 h. 13, idem 50 μ g. acétylcholine. D : 15 h. 18, stimulation du sympathique préganglionnaire 2/sec. : à la flèche, injection intraartérielle proche de 2 mg. cystéamine. E : 15 h. 30, 1 mg. KCl comme en B ; 15 h. 33, 50 μ g. acétylcholine comme en C ; 15 h. 37, 25 μ g. adrénaline I.V.

Cet effet est complètement réversible. Pendant ce blocage des effets de la stimulation préganglionnaire, la membrane nictitante répond normalement à la stimulation des fibres postganglionnaires et à l'injection intraveineuse d'adrénaline (fig. 1E). Il s'agit donc vraisemblablement d'un bloc synaptique. Comme pour l'hexaméthonium (PATON et ZAIMIS, 52) et d'autres ganglioplégiques, l'action de la cystéamine est plus puissante quand le produit est administré pendant que le ganglion est stimulé. Si l'injection précède la stimulation du tronc préganglionnaire l'inhibition de la transmission synaptique est moins nette et plus transitoire.

Il y a lieu de préciser si ce bloc synaptique se fait suivant un mécanisme compétitif ou par dépolarisation (PATON et PERRY, 50).

Comme, dans les conditions que nous avons décrites, le bloc par la cystéamine n'est pas précédé d'une excitation ganglionnaire avec contraction de la membrane nictitante, il s'agit selon toute probabilité d'un bloc par compétition. En effet, pendant le bloc synaptique par la cystéamine les cellules ganglionnaires ne répondent plus à l'injection intra-artérielle proche de 50 μ g. d'acétylcholine, en provoquant une contraction abrupte et brève de la membrane nictitante. Tout au plus peut-on constater sur certaines préparations une contraction retardée et faible du muscle lisse sous l'influence directe de l'acétylcholine circulante (ROSENBLUETH, 57; ACHESON et PEREIRA, 1) (fig. 1E). Au moment où les cellules ganglionnaires sont désensibilisées à l'A. Ch. par la cystéamine, elles conservent leur sensibilité à l'action d'une injection intra-artérielle proche de potassium (fig. 1E). Au fur et à mesure de la disparition du bloc, la sensibilité du ganglion à l'acétylcholine revient progressivement à sa valeur normale.

En faveur de la nature compétitive du bloc synaptique nous ajouterons que l'effet ganglioplégique de la cystéamine est contre-carré par une brève stimulation du tronc sympathique préganglionnaire à la fréquence de 47/sec. Au cours de l'expérience illustrée par la figure 2, la restauration de la transmission synaptique à basse

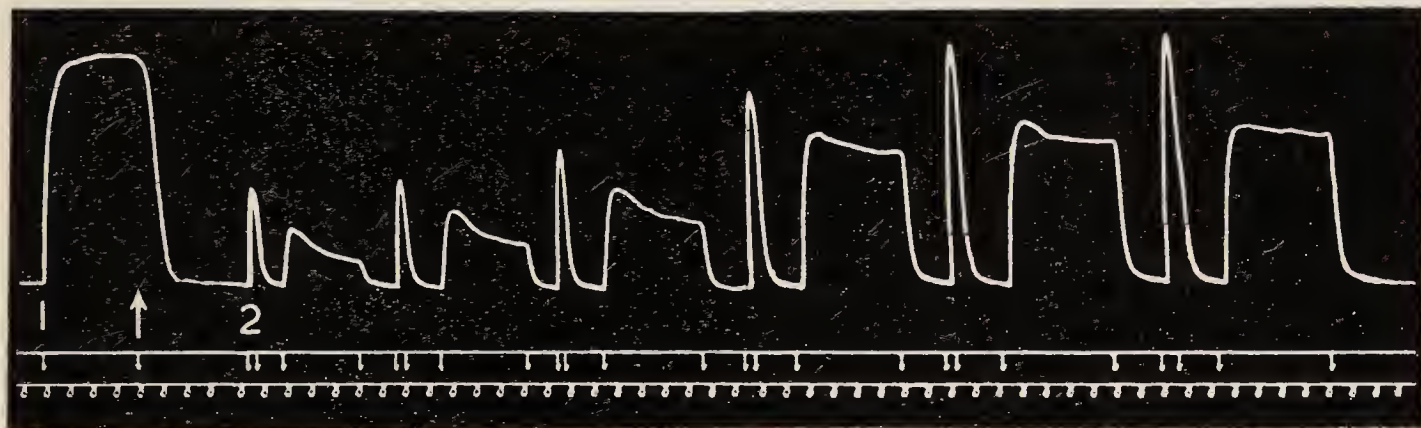


FIG. 2. — Chat, 4.0 kg. dial. Contractions isotoniques de la membrane nictitante. 1 : stimulation du sympathique préganglionnaire, 1/sec. jusqu'en 2. A la flèche, injection intraartérielle proche dans le ganglion cervical supérieur de 250 μ g. cystéamine. En 2 : brève stimulation téτανique à 47/sec., puis alternativement stimulation préganglionnaire à la fréquence de 1/sec. et de 47/sec. Temps : 30 sec.

fréquence, après une courte excitation répétitive à une fréquence plus élevée, n'est pas due seulement à la dissipation normale des effets synaptolytiques de la cystéamine. En effet, si, au cours de la phase de récupération de la transmission synaptique après un bloc

à la cystéamine, pendant une stimulation continue du tronc pré-ganglionnaire à la fréquence de 10/sec., on interpole une brève série de stimuli à plus haute fréquence, l'accélération du retour à la normale est évidente. La stimulation pré-ganglionnaire à 47/sec. tend à dépolariser les cellules ganglionnaires (PATON et PERRY, 50) et s'oppose donc au bloc de type compétitif.

L'injection intraveineuse de 200 μ g. de salicylate d'ésérine pendant une stimulation continue des fibres pré-ganglionnaires tend aussi à dépolariser le ganglion (PATON et PERRY, 50) et à augmenter l'excitabilité d'un neurone sur lequel une substance est entrée en compétition avec l'acétylcholine. En général, la transmission synaptique dans les ganglions est peu influencée par les anticholinestériques. La prostigmine (REARDON et coll., 54) et le D. F. P. (KAMIJO et KOELLE, 35) sont antagonistes du tétraéthylammonium sur les ganglions sympathiques. Les effets de la stimulation du n. splanchnique sont augmentés si les ganglions prévertébraux, dans lesquels il se relaye, sont perfusés avec du sang normal additionné d'ésérine (MALMÉJAC et coll., 44). Mais l'ésérine n'améliore la transmission synaptique dans le ganglion cervical supérieur perfusé que si la stimulation pré-ganglionnaire est sous-maximale (FELDBERG et VARTIAINEN, 23). Un bloc ganglionnaire partiel par la *d*-tubocurarine n'est levé par l'ésérine, que dans des conditions très spéciales (CHOU et DE ELIO, 12). Le bloc par l'hexaméthonium n'est amélioré qu'occasionnellement par la prostigmine (PATON, 48). Pourtant, avec la cystéamine, dans les quatre cas où nous avons recherché l'effet de l'injection de 200 μ g. d'ésérine I.V. sur un bloc ganglionnaire partiel, nous avons chaque fois constaté un déblocage. L'effet n'est pas toujours aussi net que dans la figure 3 ; jamais nous n'avons constaté une accentuation du bloc, comme on pourrait s'y attendre si celui-ci était provoqué par dépolarisation.

Toutefois, il n'est pas certain, à priori, que le bloc par compétition soit le seul facteur en cause dans le mécanisme de l'action synaptolytique de la cystéamine. La procaine, par exemple, désensibilise les cellules ganglionnaires à l'acétylcholine, mais en outre, elle inhibe la conduction nerveuse dans les terminaisons pré-ganglionnaires et diminue la quantité d'acétylcholine libérée par le ganglion stimulé (HARVEY, 33). L'injection intraganglionnaire de fortes doses d'adrénaline inhibe la transmission synaptique par les deux mêmes processus (PATON et THOMPSON, 51).

Comme de nombreuses amines aliphatiques, la cystéamine est douée d'un certain pouvoir anesthésique local (GOFFART et PIRET, 30). Il a été démontré que la cystéamine à 2 % bloque la conduction de l'influx nerveux dans les fibres motrices du sciatique de Grenouille (GOFFART et DELLA BELLA, 29) et dans le nerf vague de Tortue et de Chat (DELLA BELLA et BACQ, 18 ; GOFFART et DELLA BELLA, 29).

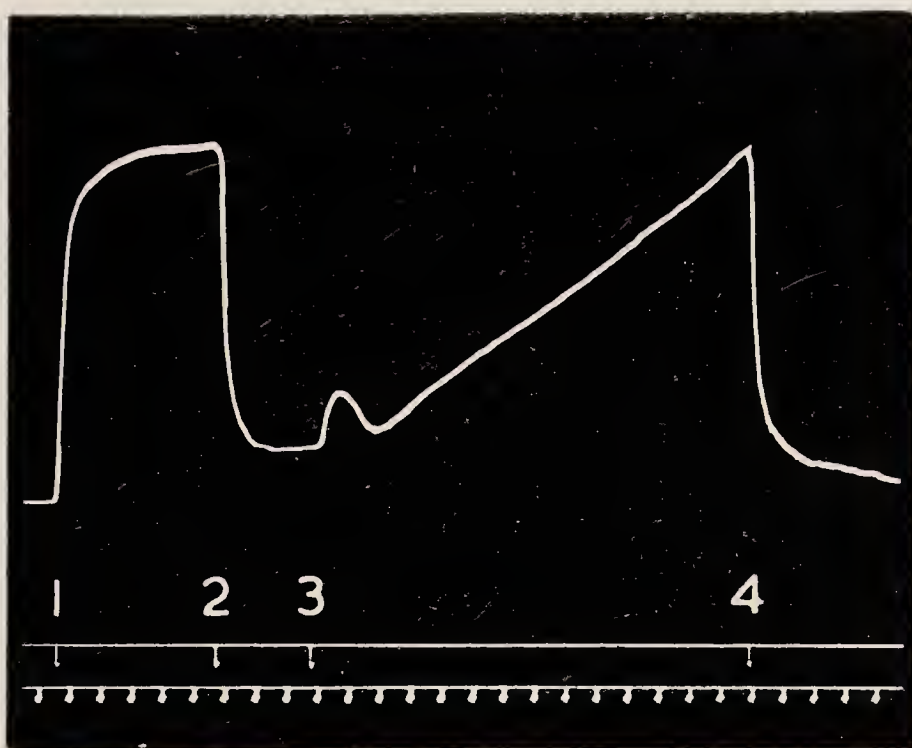


FIG. 3. — Chat, 3,3 kg. dial. Contraction de la membrane nictitante. De 1 à 4 : stimulation du sympathique préganglionnaire, 3/sec. 2 : injection intra-artérielle proche dans le ganglion cervical supérieur de 600 μ g. cystéamine. 3 : 200 μ g. salicylate d'ésérine I.V. 4 : arrêt de la stimulation préganglionnaire. Temps : 30 sec.

L'hypothèse de l'association d'un bloc de conduction dans les fibres préganglionnaires avec le bloc synaptique compétitif proprement dit mérite donc d'être envisagé, dans le cas de la cystéamine.

Nous stimulons à plusieurs reprises le sympathique préganglionnaire du Chat pendant 30 sec. à la fréquence de 10/sec. ou de 47/sec. et nous enregistrons la contraction de la membrane nictitante. Nous entourons ensuite d'un tampon d'ouate imbibé de cystéamine à 2 %, le tronc sympathique séparé du vague et dégagé de sa gaine conjonctive, entre le point de stimulation et le ganglion cervical supérieur. Nous répétons les stimulations préganglionnaires et observons le bloc de conduction, ainsi que la réversibilité du phénomène après des lavages réitérés de la portion du nerf qui a été au contact de la cystéamine (fig. 4). Le tableau I montre qu'il faut

8 min. en moyenne pour que la cystéamine à 2 % produise un bloc de conduction partiel et que le bloc total est obtenu en 14 min. La fréquence de stimulation n'a pas d'influence évidente sur le temps nécessaire pour bloquer ou débloquer la conduction nerveuse.

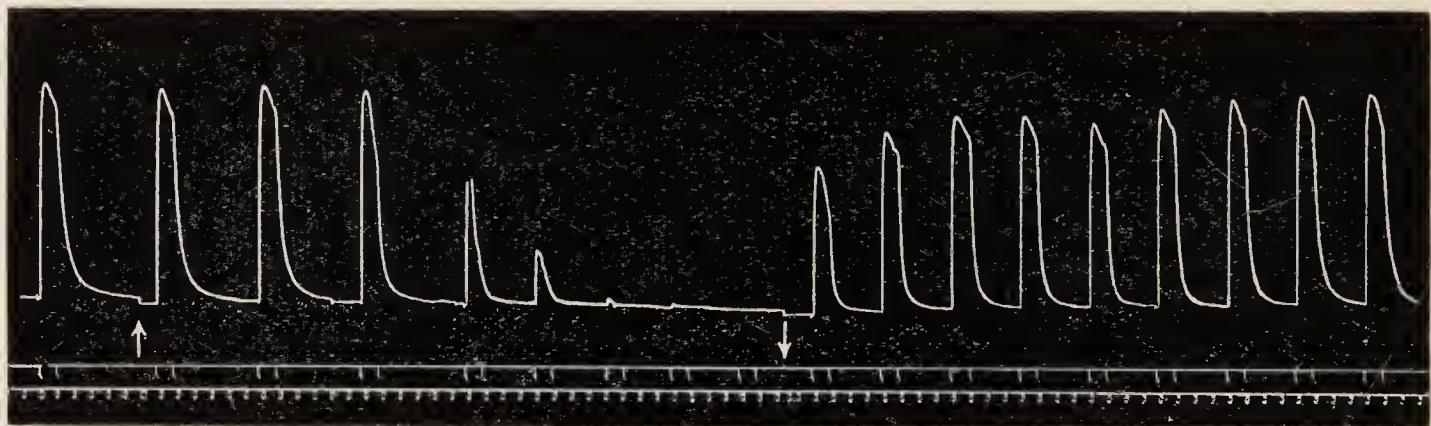


FIG. 4. — Chat, 2.1 kg. chloralosé. Contractions isotoniques de la membrane nictitante par suite de la stimulation du sympathique préganglionnaire au cou pendant 30 sec. 11 h. 25, flèche dirigée vers le haut : un tampon d'ouate imbibé de cystéamine 2 % est appliqué autour du tronc sympathique entre les électrodes excitatrices et le ganglion cervical supérieur. 11 h. 36, début du bloc de conduction nerveuse. 11 h. 43, bloc complet de la transmission nerveuse. A la flèche dirigée vers le bas, lavages répétés du nerf par NaCl 9‰, 6 min. après, retour de la transmission nerveuse. Récupération complète en 16 min.

Les fibres motrices intéressées sont surtout des fibres myélinisées (BISHOP et HEINBECKER, 6) correspondant au groupe « a », 6, 5 à 5 μ ., de DE CASTRO (17), et quelques fibres non myélinisées. La forte concentration de cystéamine et le temps prolongé requis pour obtenir le bloc de conduction dans les axones préganglionnaires, comparées aux doses relativement faibles de cystéamine nécessaires à provoquer, par injection intra-artérielle, un bloc synaptique en moins de 15 sec. ne permettent toutefois pas d'exclure une action de la cystéamine sur la conduction des influx nerveux dans les terminaisons préganglionnaires où la gaine de myéline n'existe plus.

Pour éclaircir ce point nous perfusions le ganglion cervical supérieur et dosons l'acétylcholine libérée par la stimulation préganglionnaire avant, pendant et après l'injection de cystéamine. Si celle-ci empêche les influx nerveux d'atteindre les terminaisons préganglionnaires, l'acétylcholine ne sera pas mise en liberté.

Nous recueillons des échantillons successifs de 5 à 6 ml. du liquide qui a perfusé le ganglion. Au début de chaque période de recueil nous stimulons le tronc sympathique préganglionnaire pendant 2 min. au moyen de chocs maximaux à la fréquence de 10 par sec.

TABLEAU I

Temps, en minutes, nécessaire à provoquer le bloc de conduction nerveuse, par application locale de cystéamine et de cystamine sur le tronc sympathique pré-ganglionnaire cervical, chez le Chat.

Date	Début du bloc	Bloc complet	Début de la réversibilité	Réversibilité complète
Cystéamine 2 ‰				
10-6-53	11	20	< 6	16
12-6-53	11	18	2	14
16-6-53	4	88	< 6	> 22
16-6-53	10	13	< 6	8
16-6-53	7	13	< 7	11
16-6-53	22	26	2	20
16-6-53	6	9	3	—
29-10-53	1	7	2	> 43
29-10-53	4	11	2	22
29-10-53	9	13	3	> 60
30-10-53	5	13	1	> 35
4-11-53	7	15	3	19
Moyenne	8.0	13.8	< 3.5	> 15.7
Cystamine 4 ‰				
10-6-53	> 50	—	—	—
12-6-53	30	—	—	—
12-6-53	> 47	—	—	—
16-6-53	30	—	—	< 11
16-6-53	19	> 40	—	< 26
25-11-53	—	< 12	—	< 15
25-11-53	—	< 13	13	—
25-11-53	18	28	6	—
26-11-53	38	> 60	5	—
26-11-53	2	9	2	16
2-12-53	22	41	6	—

et nous enregistrons la contraction isotonique de la membrane nictitante. Après quelques stimulations effectuées à titre de contrôle, des quantités de cystéamine variant de 250 μ g. à 10 mg. sont injectées dans le ganglion par la canule de perfusion. Nous vérifions que cette substance produit un bloc de transmission synaptique partiel ou complet suivant les doses utilisées. Les stimulations suivantes montrent que ce bloc est réversible. L'acétylcholine libérée dans le liquide de perfusion par l'excitation des fibres préganglionnaires est alors dosée sur la pression artérielle du Chat éviscéré ou sur l'iléon du cobaye. Etant donné que la cystéamine est active par elle-même sur ces tests biologiques (elle produit des variations de la pression sanguine ou elle stimule l'iléon de cobaye) et que cette activité est synergique de celle de l'acétylcholine, des corrections ont dû être introduites dans la méthode. En dosant approximativement la cystéamine présente dans le liquide qui a perfusé le ganglion, au moyen d'une solution diluée de Lugol, nous constatons qu'au cours de la perfusion 20 % de la cystéamine injectée sont restés à l'état réduit et 80 % du produit se sont probablement oxydés en cystamine. D'autre part nous constatons que la contraction de l'iléon de cobaye produite par la cystamine est approximativement la moitié ou le tiers de celle que provoque la cystéamine. Le dosage biologique de l'acétylcholine du liquide effluent du ganglion est donc réalisé en comparant les contractions de l'iléon de cobaye produites par ce liquide avec celles de quantités connues d'A. Ch. additionnées de quantités de cystéamine équiactives à celles de cystéamine et de cystamine contenues dans le liquide de perfusion (fig. 5).

Les résultats de quatre expériences repris dans le tableau II sont concordants ; que l'on perfuse le ganglion cervical supérieur du Chat avec du liquide de Locke ou de Krebs, additionné d'ésérine ou de prostigmine, la quantité d'acétylcholine libérée par la stimulation préganglionnaire est la même que la transmission synaptique soit normale ou qu'elle soit bloquée — en partie ou complètement — par 250 ou 1000 μ g. de cystéamine. Donc, dans ce cas, la cystéamine se comporte comme la *d*-tubocurarine et les ganglioplégiques compétitifs empêchant l'action excitatrice de l'A. Ch. qui continue à être normalement libérée par les terminaisons nerveuses préganglionnaires. Avec une dose de 10 mg., de 20 fois supérieure à celle qui suffit à produire un bloc complet, la cystéamine empêche la conduction

nerveuse et par conséquent supprime la libération d'A. Ch. (tableau II). Dans ce cas la cystéamine bloque la transmission ganglionnaire par un mécanisme double, du type procaine.

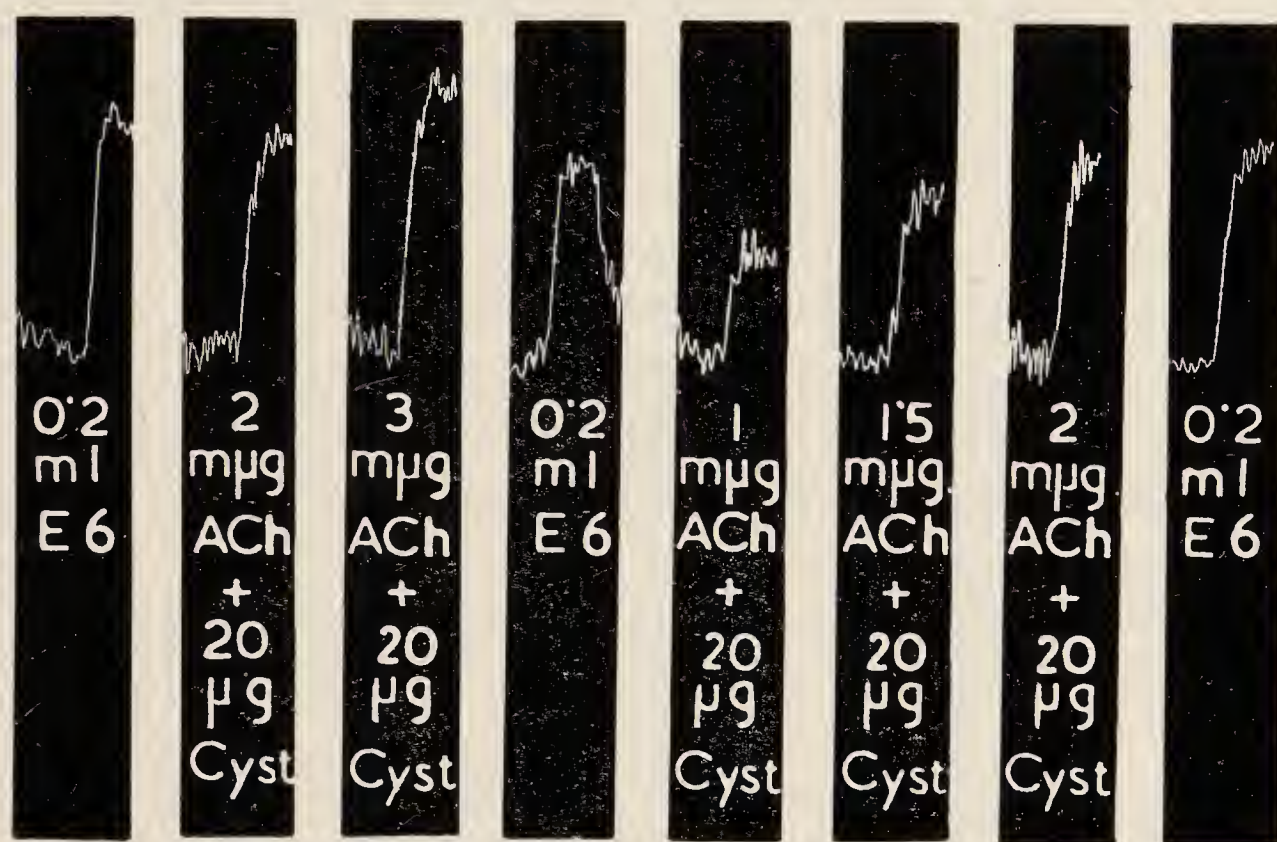


FIG. 5. — Dosage biologique sur l'iléon isolé de cobaye de l'A. Ch. contenue dans un échantillon E6 de liquide de perfusion du ganglion cervical supérieur. Voir texte : « Méthodes » et « Résultats ».

ACTION EXCITO-GANGLIONNAIRE DE LA CYSTÉAMINE

Si 0.5 à 5 mg. de cystéamine sont injectés d'emblée par voie intra-artérielle proche dans un ganglion cervical supérieur, sans l'avoir déjà traité quelques minutes avant par de petites doses du même produit, on observe une contraction de la membrane nictitante suivie d'un bloc de transmission synaptique. Il semble que dans ces conditions la cystéamine ait une action excito-ganglionnaire. Ce phénomène est illustré par la figure 2, dans GOFFART (27). L'action stimulante de la cystéamine est encore plus évidente si le produit est injecté dans un ganglion non stimulé (fig. 7 et 9). Cette action est l'objet de tachyphylaxie et ne peut être répétée qu'à un intervalle d'au moins 15 minutes. Il n'est certes pas commun qu'une substance produise, à faible dose un bloc synaptique et à dose plus élevée une excitation ganglionnaire suivie de bloc. Il convient donc de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un artefact. Les expériences suivantes démontrent la réalité de l'action excito-ganglionnaire de la cystéamine.

TABLEAU II
Quantité de μg d'ACh. contenus dans divers échantillons de liquide ayant perfusé le ganglion cervical supérieur stimulé du Chat. Les chiffres soulignés correspondent aux perfusats recueillis après injection intraartérielle proche de 250 (), 500 (**), 1000 (***) et 10.000 (****) μg de cystéamine.*

Liquide de perfusion	I	II	III	IV	V	VI	VII	VII	IX
Krebs, O ² /CO ² prostigm. 1.10^{-6}	48	40.6	46.4****	31.0	22.9				
Krebs, O ² /CO ² prostigm. 2.10^{-6}	23.6	21.8	19.25*	23.4	24.7	29.7	24.7	24.4**	23
Locke, O ² ésérine 2.10^{-6}	62.0	44.0	38.1	34.3*	29.7	21.6	22.0****	17.8	15.7
Locke, O ² prostigm. 2.10^{-6}	79.7	68.4	72.9	58.0	49.9****	49.5	44.0	0****	31.9

1^o Si dans l'isolement circulatoire du ganglion cervical supérieur on omet de lier l'artère carotide interne, qui est vestigiale chez le Chat (DAVIS et STORY, 16), la cystéamine peut agir sur les muscles extrinsèques de l'œil ou directement sur la membrane nictitante. Cette dernière peut-être affectée activement ou passivement par la contraction des muscles striés extraoculaires (ROSENBLUETH et BARD, 58; PATON, 49). D'autre part les muscles extrinsèques de l'œil sont très sensibles aux substances nicotiques (DUKE ELDER et DUKE ELDER, 20; BROWN et HARVEY, 9). Nous avons donc répété l'injection intra-artérielle proche de cystéamine dans le ganglion cervical supérieur après curarisation complète de l'animal par le « Flaxédil », dont 2 mg./kg. I.V., curarisent le Chat sans influencer la transmission synaptique ganglionnaire (DEPIERRE, 19); l'injection intra-artérielle proche de 0.5 à 5 mg. de cystéamine provoque encore un raccourcissement de la membrane nictitante, qui ne peut donc pas être imputé à une contraction des muscles striés sous l'influence de la cystéamine.

2^o Nous avons encore à éliminer la possibilité d'une action directe de la cystéamine sur la membrane nictitante, action sympathicomimétique ou action muscarinique analogue à celle de l'acétylcholine (ROSENBLUETH, 57). Cette dernière hypothèse paraît improbable, car à la concentration de 1.10^{-3} la cystéamine n'a pas d'action muscarinique sur le cœur de Grenouille ou de Tortue (DELLA BELLA et BACQ, 18). Nous avons néanmoins vérifié qu'après une atropinisation légère du Chat (200 μ g./kg. I.V.) — suffisante pour supprimer l'action muscarinique de 25 μ g. d'acétylcholine I.V. sur la pression sanguine — l'injection intra-artérielle de cystéamine dans le ganglion fait encore contracter la membrane nictitante. Cet effet semble donc bien d'origine ganglionnaire.

3^o Un autre contrôle de l'action excito-ganglionnaire de la cystéamine est fourni par l'expérience suivante; on enregistre simultanément les mouvements des deux membranes nictitantes et on arrache préalablement le ganglion cervical de l'une d'entre elles. L'animal est surrénalectomisé, curarisé et atropiné. L'injection intraveineuse de 100 mg./kg. de cystéamine ne provoque de contraction nette de la membrane que du côté où celle-ci est restée en rapport avec son ganglion (fig. 6). On remarquera qu'après cette dose de cystéamine la membrane nictitante répond moins bien

à l'adrénaline. L'hypertension adrénalinique est aussi diminuée, ce qui confirme les observations de VAN DE BERG et LECOMTE (60). La figure 6 montre aussi que des doses massives de cystéamine ne sont pas dépourvues de toute action directe sur la membrane nictitante ; la ligne de base du tracé inférieur se soulève légèrement après l'injection 2. De même, une action directe de très grosses doses de tétraéthylammonium sur le muscle lisse a été signalée par ACHESON et PEREIRA (1).

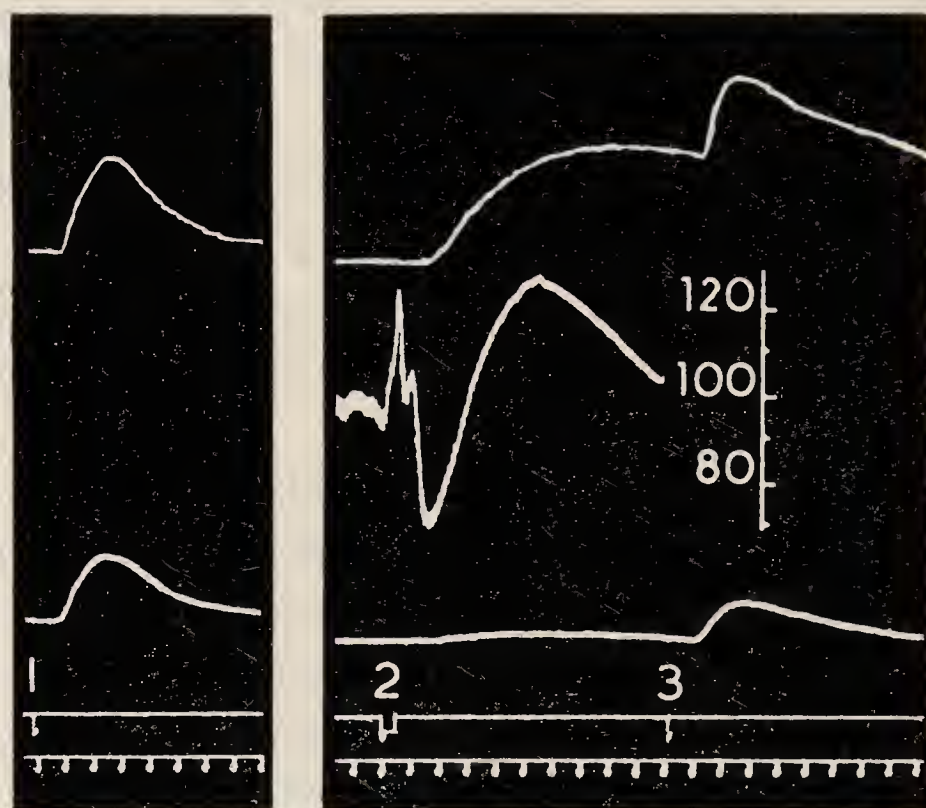


FIG. 6. — Chat, 2,3 kg. chloralosé. surrénalectomie bilatérale avant l'expérience. Ligne supérieure : contraction de la membrane nictitante gauche dont les rapports normaux avec le ganglion cervical supérieur sont respectés. Tracé moyen : pression sanguine. Tracé inférieur : contraction de la membrane nictitante droite, dont le ganglion cervical supérieur vient d'être arraché. 5 mg. Flaxédil I.V. Respiration artificielle. En 1 : 25 μ g. adrénaline I. V. Entre 1 et 2 : 900 μ g. atropine I.V. En 2 : 108 mg./kg. cystéamine I.V. En 3 : 25 μ g. adrénaline I.V.

4° L'action stimulante de l'injection intra-artérielle proche de 1 mg. de cystéamine peut être retrouvée sur le ganglion cervical supérieur perfusé. Les contrôles suivants nous confirment dans l'idée que la cystéamine excite bien les cellules ganglionnaires sympathiques: a) l'arrêt de la perfusion n'entraîne aucun reflux sanguin dans le liquide effluent, montrant par là que l'artère carotide interne est bien liée et que la cystéamine injectée ne peut cheminer dans l'orbite pour y exciter directement la membrane nictitante ; b) une

injection intraganglionnaire de d camethonium ne provoque pas de mouvements oculaires (PATON, 49) n'arrivant donc pas jusqu'à l'orbite ; c) le temps de latence entre le moment de l'injection intra-artérielle proche et le début du raccourcissement de la membrane nictitante est le même pour la cystéamine et pour une petite dose d'acétylcholine, qui ne peut agir que sur les neurones ganglionnaires.

La réalité d'une action excitante de la cystéamine étant établie avec certitude, reste à préciser l'endroit où elle agit dans le ganglion sympathique. Si la cystéamine fait contracter la membrane nictitante c'est par excitation des cellules ganglionnaires et non par stimulation des terminaisons préganglionnaires. En effet, l'action excitante de la cystéamine injectée par voie intra-artérielle proche se retrouve sur un ganglion où les fibres préganglionnaires ont dégénéré après une section opérée aseptiquement 14 jours auparavant (fig. 7).

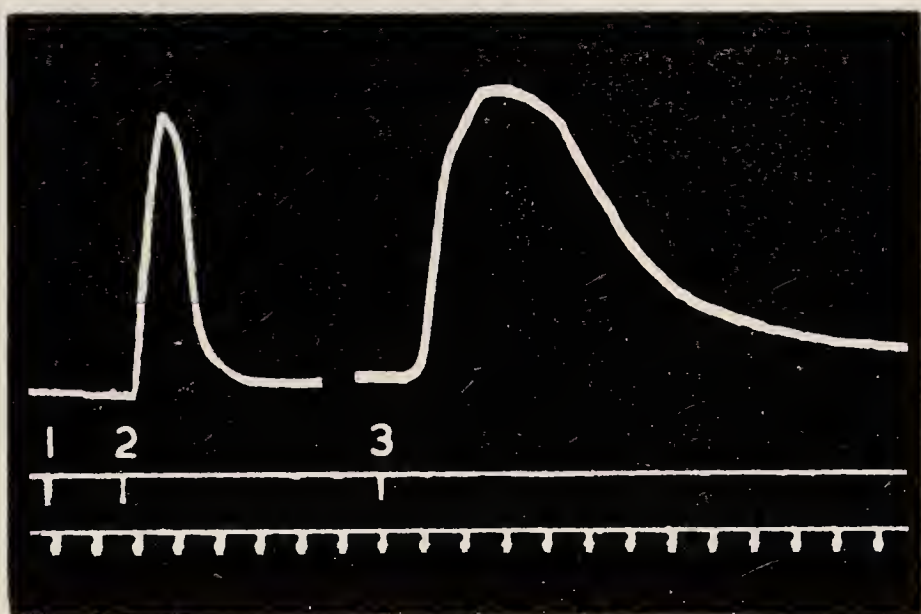


FIG. 7. — Chat, 3.1 kg. chloralosé. Section aseptique du sympathique préganglionnaire 14 jours avant l'expérience. Contraction de la membrane nictitante. 1 : 0.25 cc. liquide physiologique en injection intraartérielle proche dans le ganglion cervical supérieur. 2 : 500 μ g. cystéamine, idem. 3 : 25 μ g. adrénaline I.V.

On sait que toute une série de substances sont susceptibles d'exciter les ganglions sympathiques ; la nicotine (LANGLEY et DICKINSON, 39), l'acétylcholine (DALE, 15) le tetraméthylammonium (BURN et DALE, 10) le potassium (FELDBERG et VARTIAINEN, 23) l'histamine (TRENDELENBURG, 59) la sérotonine (ROBERTSON, 56) et quelques autres (KONZETT et ROTHLIN, 38). Est-il possible de préciser si la cystéamine excite le neurone ganglionnaire en s'unissant aux mêmes récepteurs que l'acétylcholine ou en stimulant le corps cellulaire de façon non spécifique comme le potassium ? L'hexa-

de 200 mg. de cystamine I.V. cette substance n'est réduite dans le sang, en sa forme —SH, en 1 min., que dans la proportion de 50 % environ. Si cette réduction était complète, une injection intraganglionnaire de cystamine devrait produire un effet aussi intense qu'une dose de cystéamine de même poids. Comme nous observons que l'action de la cystamine est moindre que celle de la cystéamine, nous devons en conclure que si sa réduction est rapide, elle est incomplète. Le bloc synaptique par la cystamine est de type compétitif : ce bloc s'accompagne d'une désensibilisation des cellules ganglionnaires à l'acétylcholine avec conservation de leur sensibilité au KCl. Le bloc est levé par une brève stimulation répétitive pré-ganglionnaire à plus haute fréquence. Avec la cystamine on n'observe jamais d'effet « nicotinique-excitant ». La cystamine à 4 % inhibe moins facilement la conduction nerveuse dans les axones pré-ganglionnaires sympathiques que la cystéamine à 2 %. En appliquant un tampon imbibé de cystamine à 4 % autour du tronc sympathique cervical du Chat, l'arrêt complet de la transmission des influx nerveux n'est observé que dans 5 cas sur 12, en moins de 40 min. (tableau I).

L'éthanolamine ($\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) a la même structure que la cystéamine, mais ne possède pas de fonction sulfhydryle. L'injection intra-artérielle proche d'1 mg. d'éthanolamine n'affecte la transmission synaptique que d'une manière insignifiante ; 2 et 4 mg. d'éthanolamine provoquent au maximum un bloc de 50 %.

Dans les mêmes conditions, 4 mg. de cystéine n'entraînent qu'un bloc léger et 4 mg. de glutathion sont sans effet.

Discussion

L'étude des effets de l'injection intra-artérielle proche de la cystéamine au niveau de la jonction neuro-musculaire a montré que cette amine aliphatique sulfhydrylée simple, dont la molécule ne contient pas d'ammonium quaternaire, se comporte comme la *d*-tubocurarine en provoquant un bloc myo-neural de type compétitif (GOFFART et DELLA BELLA, 29). Toutefois ce pouvoir curarisant est faible. Par voie générale, la dose de cystéamine qui produit ce bloc neuro-musculaire, est léthale pour le Chat en expérience. Bien que le ganglion cervical supérieur soit plus sensible à la cystéamine que la jonction myo-neurale, c'est encore par la méthode des injections

intra-artérielles proches que son action à ce niveau à dû être étudiée. De petites doses de cystéamine administrées par cette voie provoquent un bloc de la transmission synaptique. Nous croyons pouvoir affirmer que ce bloc est du type purement compétitif. Comme la curarine (BROWN et FELDBERG, 7) et l'hexaméthonium (PATON et ZAIMIS, 52), la cystéamine n'empêche pas la libération de l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires et elle désensibilise les neurones à l'acétylcholine sans modifier leur excitabilité au potassium. En faveur de la nature compétitive de cet effet synaptolytique notons encore que ce bloc est levé par une stimulation préganglionnaire à fréquence élevée, ainsi que par une injection d'ésérine.

En augmentant, *in loco*, les doses de cystéamine on bloque la transmission des influx nerveux dans les fibres préganglionnaires et empêche la libération de l'acétylcholine. Ce phénomène, surajouté à la désensibilisation des cellules ganglionnaires à l'A. Ch. est donc le reflet d'un bloc du type procaine. Un troisième mécanisme du bloc synaptique en présence d'une forte dose de cystéaminé pourrait être envisagé. La transmission synaptique dans un ganglion sympathique stimulé de façon continue suppose une resynthèse constante de l'A. Ch. (8,53). En principe, la présence de réducteurs comme la cystéamine ne devrait que favoriser la synthèse d'acétylcholine, en maintenant à l'état réduit le coenzyme A qui participe à cette synthèse (45). Toutefois HEBB (34) a signalé qu'un excès de corps réducteurs pourrait inhiber cette synthèse. La validité de cette hypothèse, pour la cystéamine, n'a pas encore été prouvée.

L'existence d'un bloc compétitif pur — encore que faible — au moyen d'une molécule aussi simple que la cystéamine est surprenant. Plus étonnant encore est le fait que la cystéamine, synaptolytique à doses modérées, excite le ganglion sympathique à plus forte concentration ; d'autant plus que dans les deux cas l'action semble s'exercer sur les mêmes récepteurs sensibles à l'acétylcholine. C'est, à notre connaissance, le premier cas de ce genre, qui est rapporté. L'activité ganglioplégique de la cystéamine, comme son effet curariforme, est due à l'association dans la molécule d'une fonction NH_2 et d'une fonction SH. Le remplacement du groupement sulfhydryle par un hydroxyle diminue l'action synaptolytique. La cystéine et le glutathion ont une action ganglioplégique négligeable.

La cystamine est dépourvue d'action stimulante sur le ganglion cervical supérieur. Ses propriétés synaptolytiques sont moins marquées que celles de la cystéamine : elles sont dues vraisemblablement à une réduction incomplète de la cystamine en cystéamine. Le pouvoir histamino-libérateur (43) de la cystamine (LECOMTE, 40) n'intervient pas dans le mécanisme de son action ganglioplégique, puisque l'histamine n'est pas synaptolytique (GERTNER, 26).

La simplicité de la molécule de cystéamine, au lieu de lui conférer une spécificité relativement grande comme c'est le cas pour le tétraméthylammonium ou l'hexaméthonium, lui permet d'exercer, assez faiblement, une profusion d'action très diverse : curariforme (GOFFART et DELLA BELLA, 29), atropinique (DELLA BELLA et BACQ, 18), sensibilisatrice et désensibilisatrice à l'adrénaline (VANDE BERG et LECOMTE, 60), sympathicomimétique (GOFFART, 28) etc.

Résumé

1. L'injection intra-artérielle proche d'une amine aliphatique sulfhydrylée simple, la cystéamine, dans le ganglion cervical supérieur du Chat — à circulation normale ou perfusé — produit un bloc synaptique de type compétitif.

2. A forte concentration la cystéamine inhibe la propagation de l'influx nerveux dans le tronc et dans les terminaisons nerveuses préganglionnaires sympathiques.

3. Des doses de cystéamine plus fortes que celles qui sont responsables de l'effet ganglioplégique, excitent le ganglion sympathique, en agissant probablement sur les mêmes récepteurs que l'A. Ch.

4. La cystamine a les mêmes propriétés synaptolytiques que la cystéamine, mais est un peu moins active.

5. La cystéine, le glutathion et l'éthanolamine ont une action ganglioplégique nulle ou négligeable.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à M. J. SIMUL pour son assistance dans bon nombre de nos expériences.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHESON, G. H. et PEREIRA, S. A. — The blocking effect of tetraethylammonium on the superior cervical ganglion of the Cat. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1946, **87**, 273-280.
2. AMBACHE, N. — Autonomic ganglion stimulants. *Arch. internat. Pharmacodyn. Therap.*, 1954, **97**, 427-446.

3. BACQ, Z. M., BADDILEY, J., ELDJARN, L., LIPMANN, F. et LYNEN, F. — Nomenclature of the amines derived by decarboxylation of cysteine and cystine. *Science*, 1954, **119**, 163-164.
4. BACQ, Z. M., DECHAMPS, G., FISCHER, P., HERVE, A., LE BIHAN, H., LECOMTE, J., PIROTTE, M. et RAYET, P. — Protection against X-rays and therapy of radiation sickness with β -mercaptoethylamine. *Science*, 1953, **117**, 633-636.
5. BACQ, Z. M., HERVE, A., LECOMTE, J., FISCHER, P., BLAVIER, J., DECHAMPS, G., LE BIHAN, H. et RAYET, P. — Protection contre le rayonnements X par la β -mercaptoéthylamine. *Arch. internat. Physiol.*, 1951, **59**, 442-447.
6. BISHOP, G. H. et HEINBECKER, P. — A functional analysis of the cervical sympathetic nerve supply to the eye. *Amer. J. Physiol.*, 1932, **100**, 519-532.
7. BROWN, G. L. et FELDBERG, W. — Differential paralysis of the superior cervical ganglion. *J. of Physiol.*, 1936, **86**, 10P-11P.
8. BROWN, G. L. et FELDBERG, W. — The acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion. *J. of Physiol.*, 1936, **88**, 265-283.
9. BROWN, G. L. et HARVEY, A. M. — Neuro-muscular transmission in the extrinsic muscles of the eye. *J. of Physiol.*, 1941, **99**, 379-399.
10. BURN, J. H. et DALE, H. H. — The action of certain quaternary ammonium bases. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1915, **6**, 417-438.
11. CHAIN, E. B. — Progrès récents dans le domaine du métabolisme des glucides. *Exposés annuels de biochimie générale*, 14^e série, 1952, 1-31. Masson et C^{ie}. Paris.
12. CHOU, E. B. et DE ELIO, F. J. — The anticurare activity of eserine on the superior cervical ganglion of the Cat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 113-115.
13. CHUNGCHAROEN, D., DE BURGH DALY, M. et SCHWEITZER, A. — The blood supply of the superior cervical sympathetic and the nodose ganglion in Cats, Dogs and Rabbits. *J. of Physiol.*, 1952, **118**, 528-536.
14. COPELAND, K. — A high stability electronic stimulator, with two channels, each providing constant voltage and constant current output. *J. of Physiol.*, 1951, **114**, 37P-38P.
15. DALE, H. H. — The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J. Pharm. exp. Thérap.*, 1914, **6**, 147-190.
16. DAVIS, D. D. et STORY, H. E. cités par CHUNGCHAROEN et coll. — *J. of Physiol.*, 1952, **117**, 56-76.
17. DE CASTRO, F. — Aspects anatomiques de la transmission synaptique ganglionnaire chez les mammifères. *Arch. internat. Physiol.*, 1951, **59**, 479-513.
18. DELLA BELLA, D. et BACQ, Z. M. — Action de la cystéamine sur le cœur isolé de Grenouille et sur l'effet de l'excitation vagale chez la Tortue. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1953, **219**, 366-370.
19. DEPIERRE, F. — Action des curarisants de la série des éthers phénoliques de la triéthylcholine sur le ganglion cervical supérieur du Chat. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1947, **225**, 956-957.
20. DUKE ELDER, W. S. et DUKE ELDER, P. M. — The contraction of the extrinsic muscles of the eye by choline and nicotine. *Proc. Roy. Soc., (B)*, 1930, **107**, 332-343.
21. ECCLES, J. C. — After discharge from the superior cervical ganglion. *J. of Physiol.*, 1935, **84**, 50P-52P.
22. FELDBERG, W. et GADDUM, J. H. — The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion. *J. of Physiol.*, 1934, **81**, 305-319.

23. FELDBERG, W. et VARTIAINEN, A. — Further observations on the physiology and pharmacology of a sympathetic ganglion. *J. of Physiol.*, 1934, **83**, 103-128.
24. FISCHER, P. et GOUTIER-PIROTTE, M. — Métabolisme de la cystéamine et de la cystamine chez le Lapin et le Chien. *Arch. internat. Physiol.*, 1954, **62**, 76-100.
25. GABRIEL, S. — Ber. chem. Ges., 1889, **22**, 1132. cité par ROBBERS, H. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1934, **176**, 29-34.
26. GERTNER, S. B. — The effect of compound 48-80 on ganglionic transmission. *Brit. J. Pharmacol.*, 1955, **10**, 103-109.
27. GOFFART, M. — The action of cysteamine on a sympathetic ganglion. *J. of Physiol.*, 1954, **126**, 16P-18P.
28. GOFFART, M. — Action de la cystéamine au niveau de la médullo-surrénale. *Arch. internat. Physiol.*, 1955, **63**, 500-512.
29. GOFFART, M. et DELLA BELLA, D. — Action de la cystéamine et de la cystamine sur la fonction neuro-musculaire. *Arch. internat. Physiol.*, 1954, **62**, 455-475.
30. GOFFART, M. et PIRET, J. — (Expériences inédites).
31. GOUTIER-PIROTTE, M. — (Expériences inédites).
32. HAMPEL, C. W. — The effect of initial tension and load on the response of the nictitating membrane of the Cat. *Amer. J. Physiol.*, 1934, **107**, 717-725.
33. HARVEY, A. M. — The actions of procaine on neuro-muscular transmission. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1939, **65**, 223-238.
34. HEBB, C. O. — Choline acetylase in mammalian and avian sensory systems. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1955, **40**, 176-186.
35. KAMIJO, K. et KOELLE, G. B. — The relationship between cholinesterase inhibition and ganglionic transmission. *J. Pharmacol.*, 1952, **105**, 349-357.
36. KIBJAKOW, A. W. — Ueber humorale Uebertragung der Erregung von einem Neuron auf das andere. *Pflügers Arch.*, 1933, **232**, 432-443.
37. KONZETT, H. et ROTHLIN, E. — Beeinflussung der nikotinartigen Wirkung von Acetylcholin durch atropin. *Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1949, **7**, C46-47.
38. KONZETT, H. et ROTHLIN, E. — Die Wirkung synaptotroper Substanzen auf gewisse efferente und afferente Strukturen des autonomen Nervensystems. *Experientia*, 1953, **9**, 405-412.
39. LANGLEY, J. N. et DICKINSON, W. L. — On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connexion of different classes of nerve fibres with them. *Proc. Roy. Soc. Londres*, 1889, **46**, 423-431.
40. LECOMTE, J. — Propriétés pharmacodynamiques de la cystinamine. *Arch. internat. Physiol.*, 1952, **60**, 179-180 ; et Propriétés antihistaminiques des dérivés décarboxylés de la cystéine (cystéamine et cystamine). *Arch. internat. Physiol. Biochim.*, 1955, **63**, 291-304.
41. LECOMTE, J. — Cystéamine et médullo-surrénale. *Arch. internat. Physiol.*, 1954, **62**, 431-432.
42. MACINTOSH, F. C. et PERRY, W. L. M. — Biological estimation of acetylcholine. *Methods in Medical Research*, 1950, **3**, 78-92.
43. MACINTOSH, F. C. et PATON, W. D. M. — The liberation of histamine by certain organic bases. *J. of Physiol.*, 1949, **109**, 190-219.
44. MALMEJAC, J., NEVERRE, G. et GROSS, A. — Action de l'éserine localisée aux ganglions du plexus solaire et à la grande surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 1145-1147.

45. NACHMANSOHN, D. et WILSON, I. — The enzymic hydrolysis and synthesis of acetylcholine. *Advances in Enzymology*, 1951, **12**, 259-339.
 46. NOVELLI, G. D. — The structure of Coenzyme A. Phosphorus Metabolism. 1951, **1**, 414-417. *The Johns Hopkins Press, Baltimore*.
 47. NOVELLI, G. D. — Metabollic functions of pantothenic acid. *Physiol., Rev.*, 1953, **33**, 525-543.
 48. PATON, W. D. M. — Transmission and block in autonomic ganglia. *Pharmacol. Rev.*, 1954, **6**, 59-67.
 49. PATON, W. D. M. — Types of pharmacological action at autonomic ganglia. *Arch. internat. Pharmacodyn. Therap.*, 1954, **97**, 267-281.
 50. PATON, W. D. M. et PERRY, W. L. M. — The relationship between depolarization and block in the Cat's superior cervical ganglion. *J. of Physiol.*, 1953, **119**, 43-57.
 51. PATON, W. D. M. et THOMPSON, J. W. — The mechanism of action of adrenaline on the superior cervical ganglion of the Cat. *Abstracts of communications of the XIXth International Physiological Congress, Montreal*, 1953, 664-665.
 52. PATON, W. D. M. et ZAIMIS, E. — Paralysis of autonomic ganglia by methonium salts. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, **6**, 155-168.
 53. PERRY, W. L. M. — Acetylcholine release in the Cat's superior cervical ganglion. *J. of Physiol.*, 1953, **119**, 439-454.
 54. REARDON, M. J., MARZONI, F. A., HENDRIX, J. P. — The effect of neostigmine (prostigmine) on the actions of tetraethylammonium (etamon) in Dogs and Man. *Fed. Proc.*, 1947, **6**, 364.
 55. ROBBERS, H. — Die pharmakologische Wirkung des Cystamins, einer blut drucksenkenden Substanz. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1937, **185**, 461-491.
 56. ROBERTSON, P. A. — Potentiation of 5-hydroxytryptamine by the true-cholinesterase inhibitor 284C51. *J. of Physiol.*, 1954, **125**, 37P-38P.
 57. ROSENBLUETH, A. — The action of certain drugs on the nictitating membrane. *Amer. J. Physiol.*, 1932, **100**, 443-446.
 58. ROSENBLUETH, A. et BARD, P. — The innervation and functions of the nictitating membrane in the Cat. *Amer. J. Physiol.*, 1932, **100**, 537-544.
 59. TRENDELENBURG, U. — The action of histamine and pilocarpine on the superior cervical ganglion and the adrenal glands of the Cat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, **9**, 481-487.
 60. VAN DE BERG, L. et LECOMTE, J. — β -mercaptoéthylamine, acéthylcholine et histamine chez le Lapin. *Arch. internat. Physiol.*, 1953, **61**, 240-242.
-

EXCERPTA MEDICA

lit tous les périodiques médicaux et en donne toutes les analyses en langue anglaise
dans la section qui vous intéresse

Prix Abon. 1 an

Sect. I	Anatomy, Anthropology, Embryology and Histology.	1050 Frs b.
Sect. II	Physiology, Biochemistry and Pharmacology	2100 Frs b.
Sect. III	Endocrinology	700 Frs b.
Sect. IV	Medical Microbiology and Hygiene	700 Frs b.
Sect. V	General Pathology and Pathological Anatomy.....	1725 Frs b.
Sect. VI	Internal Medicine	1725 Frs b.
Sect. VII	Pediatrics.....	700 Frs b.
Sect. VIII	Neurology and Psychiatry.....	1050 Frs b.
Sect. IX	Surgery	1200 Frs b.
Sect. X	Obstetrics and Gynaecology	700 Frs b.
Sect. XI	Oto-Rhino-Laryngology	700 Frs b.
Sect. XII	Ophthalmology	700 Frs b.
Sect. XIII	Dermatology and Venereology	1050 Frs b.
Sect. XIV	Radiology	700 Frs b.
Sect. XV	Tuberculosis and Pulmonary Diseases	700 Frs b.
Sect. XVI	Cancer	600 Frs b.
Sect. XVII	Public Health, Social Medicine and Hygiene	900 Frs b.

*Prospectus détaillé et spécimen vous seront envoyés gracieusement par le
dépositaire exclusif pour la Belgique*

Les Éditions ERASME, S. A.

Section : Librairie Médicale,

233-235, avenue d'Auderghem, BRUXELLES.

Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie

Conditions de la souscription

Les *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie* paraissent par fascicules de 125 à 150 pages, illustrés de nombreuses figures. Quatre fascicules forment un volume.

Le prix du volume 63 (affranchissement compris) est fixé à 500 francs belges.
Tarif spécial pour les souscripteurs belges.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la **RÉDACTION** des Archives au Prof. Henri FREDERICQ, Place Delcour, 17, Liège (Belgique).

Les abonnements se prennent chez :

MM. VAILLANT-CARMANNE, S. A., Imprimeurs-Editeurs, 4, Place St-Michel, Liège (Chèques postaux : Bruxelles, 43.274)

et dans toutes les librairies scientifiques importantes.

Les volumes anciens se vendent à la même adresse.

Aucune demande d'abonnement n'est reçue par la Direction scientifique de la Revue.

Les auteurs reçoivent gratuitement 40 tirages à part de leurs travaux. Ils peuvent en obtenir un plus grand nombre à leurs frais.

Prix des tirages supplémentaires (*sans remaniement*) du tome 63 (minimum 50 exemplaires) brochage compris (francs belges) :

Cahier de 16 pages : 50 ex., 172,— ; 50 ex. suivants, 145,— ; 50 ex. en plus, 116,—

Cahier de 8 pages : 50 ex., 126,— ; 50 ex. suivants, 105,— ; 50 ex. en plus, 86,—

Cahier de 4 pages : 50 ex., 91,— ; 50 ex. suivants, 79,— ; 50 ex. en plus, 67,—

Couverture : fr. 60 par 50 ex. minimum. — Titre spécial, 119 fr.

Les clichés sont offerts aux Auteurs à titre gracieux.